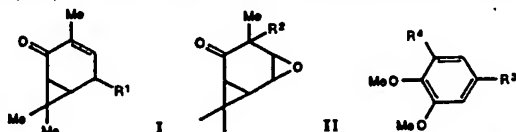


under the condition to prevent hydrolysis. The steps for extg. gynaminate comprise (1) sterilizing a dried *G. sylvestre* with N gas at 120°, (2) extg. the leaves with a phosphate buffer of 7 at 60°, (3) removing fat ingredients with an org. solvent lighter than water, such as hexane, heptane, and petroleum ether, and (4) removing chlorophyll with an org. solvent heavier than water, such as chloroform, ethylene dichloride, and CCl<sub>4</sub>. An app. for extn. is also presented.

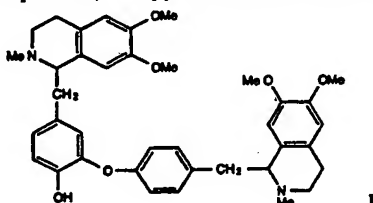
115: 99256r Monoterpenes, 8',4'-dimethoxycinnamaldehyde, and antiallergy agents containing monoterpenes or phenylpropenes. Hashimoto, Kazunori; Katsuhara, Takao; Sato, Shunji; Mihashi, Hiroshi (Tsumura and Co.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03 11,032 [91 11,032] (Cl. C07C49/733), 18 Jan 1991, Appl. 89/145,068, 09 Jun 1989; 14 pp. Antiallergy agents, which inhibit



5-lipoxygenase and leukotriene D<sub>4</sub>, contain monoterpenes I (R<sup>1</sup> = OH, CO, *p*-bromobenzoyloxy), monoterpenes II (R<sup>2</sup> = OH, AcO, *p*-bromobenzoyloxy), or phenylpropenes III (R<sup>3</sup> = hydroxypropenyl, CH:CHCHO; R<sup>4</sup> = H, MeO) as active ingredients. The root of *Asiasarum* (100 kg) was extd. with MeOH, the ext. was suspended in H<sub>2</sub>O, and extd. with *n*-hexane. The aq. phase was extd. with BuOH and the ext. was applied to a column chromatog. to give 74 mg elemicin, which at 10 μM inhibited 78.4% 5-lipoxygenase. Injectable emulsions were formulated contg. soybean oil 5, H<sub>2</sub>O 89.5, soybean phospholipid 2.5, glycerin 2, and elemicin 1 g.

115: 99257s Method of extracting phospholipase A<sub>2</sub> from cobra venom. Tara, A. A.; Siigur, J.; Aaviksaar, A. (Institute of Chemical and Biological Physics, Academy of Sciences, Estonian S.S.R.; Institute of Chemistry, Academy of Sciences, Estonian S.S.R.) U.S.S.R. SU 1,188,948 (Cl. A61K37/48), 30 Nov 1990, Appl. 3,718,820, 02 Apr 1984. From *Otkrytiya, Izobret.* 1990, (44), 263. Disclosed is the extn. of phospholipase A<sub>2</sub> from the cobra venom by dissolving venom in a buffer with subsequent centrifugation, sepn. of the target fraction by affinity chromatog., elution, and lyophilization. The procedure is simple, and the degree of purifn. is increased by dissolving the venom in a 0.045–0.55 M ammonium acetate buffer at pH 7.4–7.6, fractionating by affinity chromatog. on pentyl agarose, and by elution with 0.45–0.55 M ammonium acetate, and lyophilizing the resulting soln. twice.

115: 99258t Process for extracting therapeutic dauricine from *Menispermum dauricum* roots and stems. Pan, Xiping (Tongji Medical University) Faming Zhuanni Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 1,047,861 (Cl. C07D217/20), 19 Dec 1990, Appl. 90,102,172, 10 Apr 1990; 11 pp. Dauricine (I), an antiarrhythmic



and antihypertensive agent (no data), is prepd. by extn. of *M. dauricum* roots and stems with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, alkalization, filtration, dissoln. of ppt. with C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, filtration, extn. of filtrate with 5% NaOH, adjusting pH to 9, filtration, dissoln. in CHCl<sub>3</sub>, extn. with 2% NaOH, washing with H<sub>2</sub>O to neutral, concn., dissoln. in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, crystn., dissoln. of cryst. I–C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> adduct in dil. HCl, adjusting pH to 9, filtration, washing the ppt. to neutral, and freeze-dried.

115: 99259u Pharmaceuticals and foods containing potassium supplements, obtained from banana extracts. Hario, Hitoshi; Isono, Yoshikazu (Otsuka Foods Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03 56,424 [91 56,424] (Cl. A61K35/78), 12 Mar 1991, Appl. 89/189,153, 21 Jul 1989; 11 pp. A pharmaceutical or food as a supplement for K contains exts. of banana peel with or without banana fruit itself. Thus, 54.8% of K in banana peel was recovered by extg. 3 kg peels with 1500 g H<sub>2</sub>O. Tablets contg. 25 mg K/tablet were prepd.

115: 99260n Low-toxicity crystalline gossypol. Ibragimov, B. T.; Talipov, S. A.; Mardanov, R. G.; Aripov, T. F. (Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences, Uzbek S.S.R.) Patentschrift (Switz.) CH 676,360 (Cl. C07C47/56), 15 Jan 1991, Appl. 88/4,831, 28 Dec 1988; 3 pp. Gossypol (I) is purified by crystn. to give a low-toxicity product. A soln. of 1 g I in 5 mL Et<sub>2</sub>O was treated with 15 mL hexane and kept at 17–18° to give a crystal modification of I, that was less toxic orally to mice than conventional I.

115: 99261p Stabilized therapeutic protein or peptide conjugates. Nygren, Per Aake; Wigzell, Hans; Uhlen, Mathias (Cemu Bioteknik AB) PCT Int. Appl. WO 91 01,743 (Cl. A61K37/02), 21 Feb 1991, SE Appl. 89/2,638, 01 Aug 1989; 17 pp. Disclosed is a process for extending the half-life in vivo by a biol. active protein or peptide, characterized by covalently coupling said protein or peptide to a polypeptide fragment capable of binding to a serum protein, whereby when administering the resulting protein or peptide conjugate its

use of the protein or peptide conjugate above for manufg. a medicament which, when administered to a mammal including man, shows extended half-life in vivo; and a method of therapeutic or prophylactic treatment.

115: 99262q Wound healing preparations containing heparanase. Fuks, Zvi; Vlodavsky, Israel (Hadassah Medical Organization) PCT Int. Appl. WO 91 02,977 (Cl. G01N33/53), 07 Mar 1991, US Appl. 397,554, 23 Aug 1989; 50 pp. Disclosed are pharmaceutical preps. contg. purified heparanase. A method of treatment of wounds which comprises application of an effective amt. of the purified heparanase to the wound is also described. The purified heparanase is prepd. by subjecting a cell ext. contg. heparanase to cation exchange chromatog. on CM-Sephadex, followed by affinity chromatog. on heparin-Sepharose, and gel filtration. A pharmaceutical compn. contg. heparanase was useful for the treatment of wounds.

115: 99263r Acylated epidermal growth factor with improved stability. Njieha, Francois K.; Shalaby, Shalaby W. (Ethicon, Inc.) Eur. Pat. Appl. EP 410,671 (Cl. C07K7/10), 30 Jan 1991, US Appl. 383,518, 24 Jul 1989; 9 pp. Pharmaceutical compn. contg. acylated EGF have increased biol. stability and resistance to proteolytic degradn. EGF was lyophilized with mannitol and the powder was dissolved in DMSO contg. ethanolamine and acetylated with acetic anhydride.

115: 99264s Colloid-dispersible carotenoid preparations. Cathrein, Ernst; Stein, Hermann; Stoller, Hansjoerg; Viardot, Klaus (Hoffmann-La Roche, F. and Co. A.-G.) Eur. Pat. Appl. EP 410,236 (Cl. A61K31/015), 30 Jan 1991, CH Appl. 89/2,778, 25 Jul 1989; 6 pp. The suspension of carotenoid in a high b.p. oil is treated with superheated steam for ≤30 s, followed by emulsification in an aq. colloidal soln. and spray drying. The product is easily dispersible in aq. systems, and is usable as a drug or food pigment. A suspension of 48 kg β-carotene and 6.2 kg DL-α-tocopherol in 54.9 kg Miglyol 812 was treated with steam, at 185–6°, for <0.5 s, and emulsified in a soln. (pH 7) of 30.8 kg sugar, 109.5 kg gelatin and 5.5 kg ascorbyl palmitate in 213.8 kg water, followed by homogenization and spray drying.

115: 99265t Method for transporting compositions across the blood brain barrier. Collins, Franklin D.; Thompson, Robert C.; Yarus, Michael J. (Synergen, Inc.) PCT Int. Appl. WO 91 04,014 (Cl. A61K9/127), 04 Apr 1991, US Appl. 410,319, 21 Sep 1989; 17 pp. Methods for delivering therapeutic and diagnostic agents to the brain across the blood-brain barrier are disclosed. Such agents are delivered to the brain by encapsulating them in liposomes targeted to endogenous brain transport systems that transport specific ligands across the blood-brain barrier. Examples of such liposome-targeting mol. are the specifically-transported proteins transferrin, insulin, or insulin-like growth factors I and II and antibodies to the receptors for transferrin, insulin, or insulin-like growth factors I and II. A method for producing liposomes is shown.

115: 99266u Purification of digoxin. Schmidt, Hans Joerg; Toenjes, Heinz; Kohlmeier, Karl Heinz; Prezewowsky, Juergen; Kammann, Guenter; Dietz, Hildegard; Herzog, Rainer (VEB Arzneimittelwerk Dresden) Ger. (East) DD 287,375 (Cl. C07J19/00), 28 Feb 1991, Appl. 228,389, 12 Mar 1981; 4 pp. Crude digoxin (I) is purified by treatment with 3–8 vol. excess of EtOH. Crude I (25 g) is purified by treatment with 125 mL EtOH for 40 min, followed by contg. 58% I, was stirred with 125 mL EtOH for 40 min, followed by EtOH removal and stirring of the residue with 75 mL EtOH, 300 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 78 activated C and 4 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, for 30 min. Following filtration, the filtrate was treated with 800 mL water, to give 12.4 g I (85.8% I content).

115: 99267v Solubilization and stabilization of the nonglycosylated tissue plasminogen activator. Kohnert, Ulrich; Rudolph, Rainer (Boehringer Mannheim G.m.b.H.) Ger. Offen. DE 3,942,141 (Cl. A61K37/54), 27 Jun 1991, Appl. 20 Dec 1989; 10 pp. The nonglycosylated tissue plasminogen activation K2P is solubilized and stabilized by compns. comprising citrate on 1 hand and ascorbic acid, EDTA, amine, guanidine analog, carboxylic acid, dimethylbiguanide, pyrimidine nucleotide or nucleoside, and/or glucosamine or trehalose on the other hand. The amine is R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NR<sup>3</sup> [X = SO<sub>3</sub>H, CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>H, H, NH<sub>2</sub>, OH; R = alkylene, cycloalkylene, benzylidene group; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alkyl]. The guanidine analog is H<sub>2</sub>NC(Y)NHZ [Y = H<sub>2</sub>N, O; Z = H, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, R<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>H; R<sup>3</sup> = NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H; m = 1–4]. The carboxylic acids are keto-, hydroxy- and/or polycarboxylic acids. The stabilized K2P compns. have an activity of ≥1.4 MU/mL and a pH of 4.5–6.5. K2P was solubilized by a compn. comprising 50 mM citrate buffer (pH 6), 10 mM lysine, 50 mM arginine, and 50 mM ornithine.

115: 99268w Taste masking compositions comprising spray dried microcapsules containing sucralfate. Tai, Anna W. (Warner-Lambert Co.) U.S. 5,013,557 (Cl. 424–493; A61K9/58), 07 May 1991, Appl. 416,630, 03 Oct 1989; 17 pp. A pharmaceutical compn. for the treatment of ulcer contains chewable spray-dried microcapsules and taste-masking compns. The microcapsules contain sucralfate 1–70, and a polymer sol. in the gastric fluids 30–90% by wt. The polymer is selected from the group consisting of maltodextrins, gelatins, acacia, agar, alginate acid, etc. Thus, maltrin was dissolved in water and then sucralfate was suspended in the maltrin soln. with const. mixing. The resulting suspension was spray-dried to give microcapsules which had good flow and good taste. The microcapsules could be compressed into tablets having good taste masking properties.

115: 99269x Preparation of pharmaceutical compositions containing calcium metabolism-regulating peptides (calcitonin analogs). Orłowski, Ronald C.; Hanamura, Satoshi; Marumoto, Masahiko; Sakamoto, Kenji; Waki, Yoshihiro (Tsumura and Co.) PCT Int. Appl. WO 91 02,977 (Cl. C07K7/10), 01 Nov 1990. US

Appl. are sy analog The I Injecti 115: for tl Norris Fukud Co. L 1990, contg. hexyl 11,28- and I treatn asthm 115: nyl-2 Vaucg Franc 1991,

title c alkyl, wound also contain sulfat tinctu healin 115: activi Robet DE 4, 04 Ju of chr benzo angio admir 4R)-3 enylo: 167.0, PEG- 115: A.-G. Appl. and : partis treat granu granu 115: arati Sogo, Hirol EP 4 Jul 1 coati drug comp prop: PVP, form factor made 2.6, s 115: surfi Robe (Cl. 12 p respi org- susp: meth surfa rinsi: The Puris syste resid susp. 115: tran Mas 408, 14 p valei topic AgN give form.

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 410 236 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90113500.4

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/015, A61K 9/14,  
A23L 1/275**

(22) Anmeldetag: 14.07.90

(30) Priorität: 25.07.89 CH 2778/89

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
30.01.91 Patentblatt 91/05

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK FR GB IT LI NL

(71) Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**  
Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)

(72) Erfinder: Cathrein, Ernst  
Hauptstrasse 95  
CH-4147 Aesch(CH)  
Erfinder: Stein, Hermann  
Brüelmatten 13  
CH-4410 Liestal(CH)  
Erfinder: Stoller, Hansjörg  
Niederbergstrasse 21  
CH-4153 Reinach(CH)  
Erfinder: Viardot, Klaus  
Auf der Bischoffhöhe 36  
CH-4125 Riehen(CH)

(74) Vertreter: Cottong, Norbert A. et al  
Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)

(54) Verfahren zur Herstellung von Carotinoidpräparaten.

(57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Carotinoidpräparaten beschrieben, wobei man eine Suspension eines Carotinoides in einem hochsiedenden Öl während einer Zeitdauer von höchstens 30 Sekunden mit überhitztem Wasserdampf in Kontakt bringt, anschliessend das erhaltene Gemisch in eine wässrige Lösung eines Kolloides emulgiert und dann die Emulsion versprüht und trocknet.

EP 0 410 236 A2

## VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CAROTINOIDPRÄPARATEN

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von kolloid-dispersen Carotinoidpräparaten, sowie auch die so hergestellten Präparate selbst. Die erfindungsgemäss hergestellten Präparate dienen, je nach verwendetem Carotinoid, sowohl zur Herstellung von pharmazeutischen Anwendungsformen, als auch zum Färben von Lebensmitteln und als Futtermittelzusätze.

5 Es gibt Hinweise, dass z.B.  $\beta$ -Carotin als Prophylaktikum gegen Krebserkrankungen wirksam ist.  $\beta$ -Carotin, und auch weitere Carotinoide wie z.B. Lycopon, Bixin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin,  $\beta$ -apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -apo-12'-Carotinal, sowie Ester von hydroxy- und carboxyhaltigen Verbindungen dieser Gruppe, z.B. die niederen Alkylester, vorzugsweise die Methyl- und Aethylester, haben zudem eine beträchtliche Bedeutung als Farbstoffe oder farbgebende Mittel für Lebensmittel oder auch als  
10 Futtermittelzusätze erlangt.

Carotinoide sind jedoch Substanzen, die in Wasser unlöslich sind, hohe Schmelzpunkte besitzen und darüber hinaus auch hitze- und oxydationsempfindlich sind.

Im Fall von z.B.  $\beta$ -Carotin bedingen diese Eigenschaften, insbesondere die Wasserunlöslichkeit, eine äusserst schlechte Bioverfügbarkeit aus dieses Carotinoid enthaltenen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie etwa Tabletten, Kapseln usw.. Die erwähnten Eigenschaften stehen zudem einer direkten  
15 Verwendung der kristallinen Materialien zum Färben von wässrigen Lebensmitteln, als Futterzusätze oder auch zur Verwendung als Quelle für Vitamin A entgegen, da die Materialien in dieser Form nur schlecht absorbiert werden oder nur schlechte Färbungseffekte ergeben. Die oben genannten Eigenschaften von Carotinoiden sind insbesondere beim Färben von wässrigen Medien nachteilig, da es als Folge ihrer  
20 Wasserunlöslichkeit äusserst schwierig ist, eine homogene oder ausreichend intensive Farbwirkung zu erreichen.

Aus der Literatur sind bereits verschiedenartige Verfahren zur Herstellung derartiger Präparate bekannt, welche jedoch mit jeweils mehr oder weniger grossen Nachteilen verbunden sind. So ist beispielsweise aus der deutschen Patentschrift No. 1 211 911 bekannt, Carotinoidpräparate dadurch herzustellen, dass man ein  
25 Carotinoid in einem Carotinoidlösungsmittel löst, die Lösung in einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloides emulgiert und anschliessend aus dieser Emulsion das Lösungsmittel wieder entfernt. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass als Lösungsmittel vorzugsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe verwendet werden und deren Entfernung letztlich technisch aufwendig ist. Weiterhin ist beispielsweise aus der europäischen Patentschrift No. 65 193 bekannt, Carotinoidpräparate dadurch herzustellen, dass man ein  
30 Carotinoid in einem nichtchlorierten flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50° und 200° C innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst, aus der erhaltenen Lösung durch Mischen mit einer Lösung eines Kolloides das Carotinoid in kolloid-disperser Form ausfällt und anschliessend wiederum das Lösungsmittel entfernt. Auch hier muss also wieder ein organisches Lösungsmittel entfernt werden, was wiederum technisch aufwendig ist.

35 Es bestand somit ein Bedürfnis nach einem Verfahren zur Herstellung von Carotinoidpräparaten, welches ohne die Verwendung von organischen Lösungsmitteln auskommt, und dennoch Präparate liefert, welche leicht in wässrigen Medien dispergierbar sind und sich zudem - im Falle von  $\beta$ -Carotin - zur Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen mit guter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes eignen.

Durch das erfindungsgemässe Verfahren ist es nunmehr gelungen, die geschilderten Nachteile zu vermeiden und Carotinoidpräparate mit den gewünschten Eigenschaften zu erhalten.  
40

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von kolloid-dispersen Carotinoidpräparaten ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension eines Carotinoides in einem hochsiedenden Oel während einer Zeitdauer von höchstens 30 Sekunden mit überhitztem Wasserdampf in Kontakt bringt, dass man das  
45 erhaltene Gemisch in eine wässrige Lösung eines Kolloides emulgiert und diese Emulsion anschliessend versprüht und trocknet.

Der Ausdruck "Carotinoid" umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung alle bekannten und üblicherweise für die Lebensmittelfärbung und als Futtermittelzusätze in Frage kommenden Vertreter dieser Substanzklasse, insbesondere die eingangs erwähnten Verbindungen. Die in Frage kommenden Carotinoide können für sich allein oder auch in Form von Mischungen verwendet werden, je nach Anwendungszweck,  
50 bzw. je nach der gewünschten Färbung. Der Ausdruck "hochsiedendes Oel" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere Triglyceride von Fettsäuren mit etwa 8-22 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit etwa 16-20 Kohlenstoffatomen wie etwa Speiseöle, z.B. Arachisöl, Maisöl, Sonnenblumenöl, gehärtetes Kokosnussöl usw. Weiterhin sind hierunter Triglyceridgemische mit 8-12 Kohlenstoffatomen zu verstehen, insbesondere Triglyceride gesättigter Fettsäuren mit 8-12 Kohlenstoffatomen wie z.B. die unter den Markennamen MIGLYOL 812 oder MYRITOL 318 usw. erhältlichen Produkte.

Derartige Öle haben in der Regel einen Siedepunkt von wenigstens etwa 200° C und dienen in dem erfindungsgemässen Verfahren als "Lösungsmittel/Trägermaterial" für die eingesetzten Carotinoide.

Das Suspendieren eines Carotinoides in einem hochsiedenden Öl kann in an sich bekannter Weise erfolgen, beispielsweise durch Vermischen in einem Rührkessel. Sofern die erhaltene Suspension zu grobteilig ist, kann diese durch Mahlen z.B. in einer Kugelmühle in eine Suspension übergeführt werden, in welcher ca. 90 % der Partikel eine Grösse von weniger als 15 µ aufweisen. Die Herstellung dieser Suspension erfolgt zweckmässig unter Inertgas, wie etwa Argon oder Stickstoff. Da die Carotinoide, wie eingangs erwähnt, oxydationsempfindlich sind, wird dieser Suspension zweckmässig ein Antioxydationsmittel zugesetzt. Als solche kommen hier insbesondere in Frage Tocopherole, insbesondere dl- $\alpha$ -Tocopherol, BHT (tert.-Butylhydroxytoluol) oder auch BHA (tert.-Butylhydroxyanisol) und dergleichen. Die Konzentration der erwähnten Suspension ist abhängig vom jeweils verwendeten Carotinoid, sowie auch von dem vorgesehenen Verwendungszweck des Endproduktes. In der Regel liegen diese Konzentrationen zwischen etwa 10-50 Gew. %.

Das in Kontakt bringen der Suspension mit dem überhitzten Wasserdampf kann in einem geeigneten Mixer, z.B. in einem Inline-Mixer erfolgen. Die Suspension wird dabei kontinuierlich in den Mixer dosiert und gleichzeitig wird überhitzter Wasserdampf eingespeist. Die Temperatur des Dampfes beträgt hierbei zweckmässig von etwa 180° C bis etwa 230° C, vorzugsweise von etwa 190° bis etwa 210° C, und der Druck liegt zwischen etwa 10 bar und etwa 30 bar, vorzugsweise bei etwa 12 bar bis etwa 19 bar. Im Falle von z.B.  $\beta$ -Carotin hat der Dampf beim Eintritt in den Mixer vorzugsweise eine Temperatur von etwa 200° - 205° C, bei einem Druck von etwa 16 bar, gemessen am Dampfeinlass. Die Dampfmenge wird hier auch so geregelt, dass die Temperatur des Gemisches am Ausgang des Mixers etwa 180° - 190° C beträgt. Um zu verhindern, dass es bei den erwähnten hohen Temperaturen zu grossen Verlusten an Carotinoiden kommt, sowie auch um allfällige Isomerisierungen - z.B. trans- zu cis- $\beta$ -Carotin - möglichst steuern zu können, beträgt die Kontaktzeit von überhitztem Wasserdampf mit der Carotinoidsuspension in dem Mixer höchstens 30 Sekunden. Vorzugsweise liegt diese Kontaktzeit jedoch bei höchstens 15-20 Sekunden, bzw. bei höchstens 5-10, bzw. 1-2 Sekunden, und insbesondere unterhalb 0,5 Sekunden. Dies lässt sich insbesondere durch die Grösse des Mixers und durch Variation der Durchsatzmenge (Carotinoidsuspension + Wasserdampf) regulieren. Zudem muss zwecks rascher Temperaturniedrigung das entstandene Öl-Wasser-Carotinoidgemisch sofort in eine wässrige Matrix eines Schutzkolloides emulgiert werden. Als Matrix wird hier zweckmässig eine wässrige Lösung eines Kolloides und eines Emulgators verwendet. Als Kolloide kommen insbesondere in Frage sämtliche, normalerweise als Schutzkolloide verwendbare Substanzen, wie etwa Gelatine, Gummi-arabium, Milch- und Pflanzenproteine, Kohlenhydrate wie Zucker, Stärke und Stärkederivate usw., sowie auch Gemische hiervon. Vorzugsweise wird jedoch ein Gemisch von Gelatine und Zucker verwendet. Als Emulgatoren kommen in Frage die üblichen, für pharmazeutische Präparate bzw. für Lebensmittel zugelassenen Produkte, wie etwa Sorbitanderivate, Glycerinmonosterat, Citronensäureester und insbesondere Ascorbylpalmitat, usw..

Das Emulgieren kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wie etwa durch Rühren oder mittels Ultraschall usw. In der so erhaltenen Emulsion beträgt die mittlere Teilchengrösse der inneren Phase (Öl in Wasser) von etwa 0,5 - 1 µ. Diese Emulsion wird anschliessend auf ca. 50° - 70° C abgekühlt und in einer zweiten Homogenisierstufe feindispersiert, d.h. auf Teilchengrössen der inneren Phase von etwa 0,1 - 0,3 µ. Dieses Homogenisieren kann wiederum in an sich bekannter Weise erfolgen. Im Anschluss an diese zweite Homogenisierstufe wird die Emulsion dann in an sich bekannter Weise versprüht und in Trockenpräparate übergeführt.

Das gesamte erfindungsgemässe Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch batchweise durchgeführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann beispielsweise in einer Apparatur gemäss Schema I wie folgt durchgeführt werden:

In einem Rührkessel (1) wird eine Suspension eines Carotinoides in einem hochsiedenden Öl hergestellt, gegebenenfalls unter Beigabe eines Antioxydants. Die Suspension wird dann in einer Kugelmühle (2) gemahlen, bis etwa 90% der Teilchen eine Grösse von weniger als 15 µ aufweisen. Anschliessend wird diese Suspension mittels einer Pumpe (4) in den Mixer (5) dosiert. Gleichzeitig wird in den Mixer überhitzter Wasserdampf über den Dampfeinlass (6) eingespeist. Die Dampfmenge wird hierbei so reguliert, dass am Austritt des Mixers die gewünschte Temperatur herrscht. Die Verweilzeit der Carotinoidsuspension in dem Mixer beträgt höchstens 30 Sekunden. Parallel hierzu wird in einem heizbaren Kessel (3) eine wässrige Matrix aus einem Schutzkolloid und einem Emulgator hergestellt und über eine Pumpe (13) in den Homogenisierkessel (7) gepumpt. Hierin wird sodann die Matrix mit dem Öl-Wasser-Carotinoidgemisch aus dem Mixer (5) emulgiert, abgekühlt und homogenisiert. Die erhaltene Emulsion wird anschliessend mittels eines Ventils (9) auf Atmosphärendruck entspannt, dann in einem Wärmetauscher (10) abgekühlt

und in einem Homogenisator (11) feindispersiert. Anschliessend wird die erhaltene Dispersion in einem Sprühturm (12) versprüht und getrocknet.

5

### Beispiel 1

1) In einem Rührkessel (1) wurden 48 kg  $\beta$ -Carotin krist. in einer Mischung aus 6.2 kg dl- $\alpha$ -Tocopherol und 54.9 kg MIGLYOL 812 (Triglycerid gesättigter Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, insbesondere C<sub>8</sub> und C<sub>10</sub>) suspendiert. Diese Suspension wurde in einer Kugelmühle (2) so gemahlen, dass 90% der Teilchen <15 $\mu$ m waren.

2) In einem zweiten Rührkessel (3) wurden 30.8 kg Zucker und 109.5 kg Gelatine in 213.8 kg Wasser gelöst. Der pH Wert wurde mit Natronlauge auf 7.0 eingestellt. Nun wurden 5.5 kg Ascorbylpalmitat eingetragen und der pH Wert wurde dabei ständig auf 7.0 eingestellt, bis sich das Ascorbylpalmitat gelöst hatte.

3) In den Inlinemixer (5) wurden mittels einer Zahnradpumpe (4) 20-22 kg/h der gemäss 1) hergestellten  $\beta$ -Carotinsuspension dosiert. Gleichzeitig wurde der Mixer mit Dampf (Menge ca. 6 kg/h) von 16 bar (6) und einer Temperatur von 200°C gespeist. Die Dampfmenge wurde so geregelt, dass die Temperatur am Ausgang des Inlinemixers 185-186°C betrug. Der Druck des Dampfes vor dem Regelventil betrug 30 bar. Die Verweilzeit der  $\beta$ -Carotinsuspension im Inlinemixer bei einer Temperatur von 185-186°C betrug <0.5 Sekunden. Sofort anschliessend wurde die heisse, homogene Mischung von  $\beta$ -Carotin, MIGLYOL 812, Tocopherol und Wasser mit der ca. 48°C warmen, gemäss 2) hergestellten Matrixlösung in dem Homogenisierkessel (7) gemischt. Die Matrixlösung wurde hierbei über eine Pumpe (13) in einer Menge von 186 kg/h in das Homogenisiergefäss (7) zudosiert. Dabei erniedrigte sich die Temperatur der  $\beta$ -Carotin/MIGLYOL/Wasser-Mischung von 185-186°C schlagartig auf 74-76°C, wobei sich zunächst eine grobteilige Emulsion bildete, die durch Behandlung in dem Homogenisator (8) verfeinert wurde. Die mittlere Verweilzeit im Homogenisierkessel (7) betrug 0,3 Minuten. Die Emulsion wurde dann über ein Druckhalteventil (9) und einen Rohrkühler (10) kontinuierlich ausgetragen und dabei auf ca. 55-60°C gekühlt. Der Druck im Homogenisierkessel (7) betrug 15-16 bar.

Die so erhaltene  $\beta$ -Carotinemulsion wurde anschliessend im Homogenisator (11) zu einer Teilchengrösse der inneren Phase von 0.25  $\mu$ m nachhomogenisiert. Anschliessend wurde die viskose Flüssigkeit durch Sprühen in ein Stärkebett (12) und anschliessendes Trocknen in ein stabiles Trockenpulver überführt. Der  $\beta$ -Carotiningehalt des Trockenpulvers beträgt 7.0%, wobei 70% als trans- $\beta$ -Carotin vorliegen.

35

### Beispiel 2

In zu Beispiel 1 analoger Weise wurden  $\beta$ -Carotinpulver unter Einsatz der Oele Maisöl, Arachisöl bzw. gehärtetes Kokosnussöl hergestellt:

45

50

55

	Versuch 1)	Versuch 2)	Versuch 3)
<b><math>\beta</math>-Carotinsuspension</b>			
5	- $\beta$ -Carotin krist. - dl- $\alpha$ -Tocopherol - Arachisöl - Maisöl - Kokosnussöl, gehärtet	22.0 kg 2.9 kg - 75.1 kg	22.0 kg 2.9 kg 75.1 kg - -
			41.0 kg 4.7 kg - - 54.3 kg
10	<b>Matrix</b>		
	- Wasser - Zucker - Gelatine - Ascorbylpalmitat - Sorbitlösung 70 %-ig	160.0 kg 16.4 kg 58.4 kg 5.85 kg -	120.0 kg 16.4 kg 58.4 kg 1.3 kg -
15			163.6 kg - 90.0 kg 3.0 kg 43.4 kg
<b>Feedmengen Inlinemischer</b>			
20	- $\beta$ -Carotinsuspension - Dampf - Temperatur am Ausgang des Inlinemischers - Verweilzeit im Inlinemischer	22.0 kg/h 6.0 kg/h 185-186 °C <0.5 Sek.	19.5 kg/h 6.0 kg/h 186 °C <0.5 Sek.
			21.0 kg/h 6.0 kg/h 185-186 °C <0.5 Sek.
<b>Homogenisierkessel</b>			
25	- Matrix - Temperatur im Homogenisiergefäß - Verweilzeit im Homogenisierkessel	70.0 kg/h 86-88 °C 0,6 Min.	56.0 kg/h 88 °C 0,75 Min.
			143.8 kg/h 82-84 °C 0,7 Min.
<b><math>\beta</math>-Carotinpulver</b>			
30	- Gehalt an $\beta$ -Carotin - trans- $\beta$ -Carotin	6.7 % 70.0 %	7.5 % 68.0 %
			7.5 % 69.2 %

35

**Ansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von kolloid-dispersen Carotinoidpräparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension eines Carotinoides in einem hochsiedenden Öl während einer Zeitdauer von höchstens 30 Sekunden mit überhitztem Wasserdampf in Kontakt bringt, dass man das erhaltene Gemisch in eine wässrige Lösung eines Kolloides emulgiert und diese Emulsion anschliessend versprüht und trocknet.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als hochsiedendes Öl ein Triglycerid von gesättigten Fettsäuren, Arachisöl, Maisöl oder gehärtetes Kokosnussöl verwendet.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontaktzeit zwischen Carotinoidsuspension und überhitztem Wasserdampf höchstens 15-20, bzw. 5-10, insbesondere 1-2 Sekunden und vorzugsweise weniger als 0,5 Sekunden beträgt.
4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carotinoid  $\beta$ -Carotin verwendet.

50

55

